

NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG BẢO MÒN SỎI MẬT CỦA DUNG DỊCH TTB

MAI THỊ HỘI, NGUYỄN QUANG NGHĨA, NGUYỄN TRUNG LIÊM
Bệnh viện hữu nghị Việt Đức

TÓM TẮT:

Nghiên cứu thử nghiệm tác dụng bảo mòn sỏi mật trong ống nghiệm dung dịch làm tan sỏi gồm thành phần chính là Natri citrate, Kali citrate, Acid Citric và Sorbitol với pH của dung dịch 5.0-5.5 ở 3 nồng độ khác nhau: chuẩn (1X); ½ chuẩn (0.5X); 2 chuẩn (2X) và dung dịch chứng (NaCl 0,9%). Kết quả: qua 104 mẫu sỏi thí nghiệm có sự khác biệt về mức độ bào mòn sỏi mật của 4 dung dịch nghiên cứu. Tỷ lệ tác dụng tan sỏi ở nhóm dung dịch 1X là 46,1%, cao hơn nhóm chứng 3,8% ($p=0,004$), cao hơn nhóm dung dịch 0.5X 15,4% ($p=0,0016$) và không khác biệt với nhóm dung dịch 2X 38,4% ($p=0,057$).

Từ khóa: bảo mòn sỏi mật, tan sỏi

SUMMARY:

Invitro study of new complex solution in bile duct stone dissolution

The aims of this study is analyzing the efficiency and prospect of new complex solutions in the effecting of dissolution of stone with principal components Natri citrate, Kali citrate, Acid Citric and Sorbitol with pH of 5.0-5.5 in 3 concentrations of different standards (1X); ½ standard (0.5X), 2 standard (2x) and the test solution (0.9% NaCl). Results: With 104 experimental stone samples we see the differences in the level of abrasion of stone in 4 solutions. The rate of dissolution in 1X solution is 46,1%, higher than the test group 3.8% ($p = 0.004$), higher than the group on 0.5X 15.4% ($p = 0.0016$) and not different from the group 2X 38.4% ($p = 0.057$).

Keywords: new complex solutions, dissolution of stone

ĐẶT VẤN ĐỀ

Cho đến nay mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong điều trị bệnh lý sỏi mật nhưng hiệu quả điều trị chưa cao, tỷ lệ sỏi mật sỏi sau mổ > 50% [2]. Các công trình nghiên cứu gần đây đã chứng minh mối liên quan giữa sỏi mật và ung thư đường mật, đặc biệt là vị trí sỏi trong gan. Việc nghiên cứu chế tạo dung dịch có tác dụng tan sỏi mật bằng đường tác động trực tiếp (qua bơm rửa Kehr sau mổ) đã được tiến hành từ năm 2006 với kết quả bước đầu [3]: dung dịch với các thành phần chủ yếu gồm Natricitrate, Kalicitrate, acid citric có tác dụng tan sỏi trong 78,4% trường hợp thử nghiệm. Dung dịch TTB đã được hoàn thiện về công thức bào chế, nghiên cứu tác dụng bào mòn sỏi mật của dung dịch TTB nhằm mục đích: đánh giá tác dụng tan sỏi mật của dung dịch với các nồng độ khác nhau

VẬT LIỆU, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Vật liệu:

Tất cả mẫu sỏi mật thu được từ những bệnh nhân

được lấy sỏi bằng phẫu thuật hay qua nội soi mật tụy ngược dòng (CPRE) tại bệnh viện Việt Đức với các tiêu chuẩn:

- Số lượng: > 2 viên.
- Vị trí: sỏi đường mật chính bao gồm đường mật trong gan, ống gan chung, ống mật chủ, không lấy sỏi túi mật.
- Kích thước: > 1 cm
- Hình dạng: còn nguyên vẹn, không được vỡ thành mảnh nhỏ

2. Phương pháp:

2.1. Công cụ nghiên cứu:

- Dung dịch sử dụng: 4 dung dịch khác nhau
- + Dung dịch chứng: NaCl 0,9%
- + Dung dịch TTB xuất sứ từ thành phần một loại thuốc làm tan sỏi của Hungary gồm các thành phần chủ yếu là Natri citrate, Kali citrate, acid citric và sirop 64% để điều chỉnh dịch vị và giảm kích ứng. Trong nghiên cứu này sử dụng dung dịch: Natri citrate, Kali citrate, Acid Citric và Sorbitol với pH của dung dịch 5.0-5.5 ở 3 nồng độ khác nhau: 1X – 0.5X – 2X

2.2. Thiết kế nghiên cứu:

2.2.1. Loại hình nghiên cứu: mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng

2.2.2. Các bước nghiên cứu:

- *Bước 1:* Bệnh phẩm sỏi mật được lấy trong phẫu thuật hay CPRE được cho ngay vào ống vô khuẩn, bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ 4⁰, kèm theo lấy 5ml dịch mật vô trùng hoàn toàn gửi nuôi cấy vi khuẩn.

- *Bước 2:* Đo độ pH dịch mật bằng giấy quỳ tại chỗ và ghi vào phiếu nghiên cứu.

- *Bước 3:* Phân nhóm sỏi - rút thăm ngẫu nhiên phân nhóm sỏi thuộc 1 trong 4 nhóm:

+ Nhóm 1 – nhóm chứng (thử với NaCl 0,9%): ký hiệu A1

+ Nhóm 2 – nhóm thử nồng độ 1X: ký hiệu A2

+ Nhóm 3 – nhóm thử nồng độ 0.5X: ký hiệu A3

+ Nhóm 4 – nhóm thử nồng độ 2X: ký hiệu A4

- *Bước 4:* Chuẩn bị sỏi trước ngâm

+ Rửa sỏi 3 lần bằng nước muối sinh lý.

+ Đo kích thước (mm) và cân trọng lượng sỏi (gram).

+ Gửi 01 viên đi phân tích thành phần hóa học của sỏi

- *Bước 5:* Ngâm sỏi với dung dịch nghiên cứu

+ Ngâm trong bể điều nhiệt ở 37⁰C.

+ Tỷ lệ dung dịch/khối lượng sỏi là 20/1

+ Thời gian ngâm: 6h.

- *Bước 6:* Chuẩn bị sỏi sau ngâm

+ Rửa lại bằng nước muối sinh lý

+ Đo kích thước và cân lại trọng lượng sỏi sau khi ngâm.

- Bước 7: Đánh giá kết quả tại thời điểm 1h-2h-3h-4h-5h-6h- kết thúc theo 3 mức độ:

+ *Tan hoàn toàn*: sỏi tan vụn ra, không thể cân hay đo được kích thước.

+ *Tan không hoàn toàn*: kích thước và trọng lượng giảm hơn trước ngâm hay đã nứt, chỉ động nhẹ vỡ ngay.

+ *Không tan*: sỏi còn nguyên hình dạng và kích thước so với trước khi ngâm dung dịch.

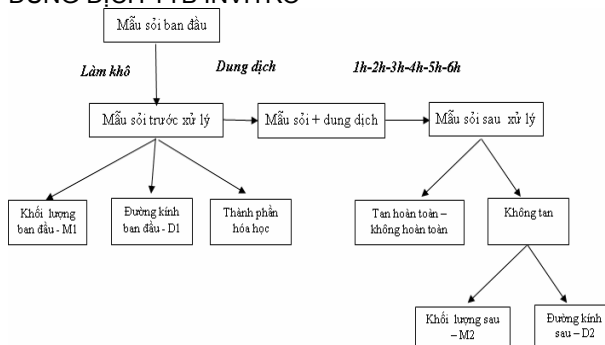
3. Các chỉ tiêu nghiên cứu:

- Mô tả đặc điểm của các mẫu sỏi nghiên cứu chung và riêng từng nhóm: vị trí, đường kính, cân nặng, màu sắc, hình dạng...

- Đánh giá mức độ tan của sỏi chung và riêng từng nhóm ở từng thời điểm: 1h-2h-3h-4h-5h-6h và kết thúc nghiên cứu

- Đánh giá một số yếu tố ảnh hưởng mức độ tan sỏi

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG TAN SỎI CỦA DUNG DỊCH TTB INVITRO



4. *Xử lý số liệu*: Số liệu được xử lý theo phương pháp thống kê y học với sự trợ giúp của phần mềm SPSS 15.0 (Statistical Program for Social Sciences, Chicago, Illinois. Version 15.0).

KẾT QUẢ

Trong thời gian từ tháng 03/2008 đến tháng 06/2008 đã thu nhập được 104 mẫu nghiên cứu cho 04 nhóm

- Đặc điểm sỏi:

Bảng 1: kích thước – trọng lượng sỏi

TT	Đặc điểm	Nhóm chứng	Nhóm 1X	Nhóm 0.5X	Nhóm 2X	Chung	p
1	Đường kính 1	11,5 + 3,94	13,4 ± 2,82	10,9 ± 3,49	12,6 ± 4,31	12,1 ± 3,75	0,079
2	Đường kính 2	16,06 + 5	18,9 ± 5	14 ± 3,87	17,8 ± 7,52	16,7 ± 5,75	0,010
3	Trọng lượng	3,2 ± 4,2	3,8 ± 3,36	2,7 ± 3,49	3,1 ± 2,94	3,2 ± 3,5	0,788

- Mức độ tan:

Bảng 2: mức độ tan sỏi chung sau kết thúc (p = 0,007)

TT	Đặc điểm	Nhóm chứng	Nhóm 1X	Nhóm 0.5X	Nhóm 2X	Chung
1	Tan hoàn toàn	0 – 0%	1 – 3,8%	0 – 0%	1 – 3,8%	2 – 1,9%
2	Tan không hoàn toàn	1 – 3,8%	11 – 42,3%	4 – 15,4%	9 – 34,6%	25 – 24%
3	Không tan	25 – 96,2%	14 – 53,8%	22 – 84,6%	16 – 61,5%	77 – 74%
Tổng số		26 – 100%	26 – 100%	26 – 100%	26 – 100%	104 – 100%

Bảng 3: mức độ tan sỏi theo thời gian của các dung dịch nghiên cứu

Dung dịch	Tác dụng tan sỏi	Sau 1h	Sau 2h	Sau 3h	Sau 4h	Sau 5h	Sau 6h
NaCl 0,9%	N	0	1	1	1	1	1
	Tỷ lệ %	0	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8
TTB 1X	N	3	8	10	12	12	12
	Tỷ lệ %	11,5	30,8	38,5	46,1	46,1	46,1
TTB 0.5X	N	0	0	3	3	3	4
	Tỷ lệ %	0	0	11,5	11,5	11,5	15,4
TTB 2X	N	1	2	8	9	10	10
	Tỷ lệ %	3,8	7,7	31,7	34,6	38,4	38,4

Bảng 4: so sánh tác dụng tan sỏi của dung dịch TTB 1X với các dung dịch khác

TT	Đặc điểm	Nhóm 1X	Nhóm chứng	Nhóm 0.5X	Nhóm 2X	Chung
1	Tác dụng tan sỏi	12 – 46,1%	1 – 3,8%	4 – 15,4%	10 – 38,4%	27 – 26%
2	Không tan	14 – 53,8%	25 – 96,2%	22 – 84,6%	16 – 61,5%	77 – 74%
Tổng số		26 – 100%	26 – 100%	26 – 100%	26 – 100%	104 – 100%
P			0,004	0,016	0,57	0,044

Nhận xét: có sự khác biệt về tác dụng tan sỏi của 4 dung dịch nghiên cứu sau khi ngâm 2h. Tỷ lệ tan hoàn toàn ở nhóm 1X là 46,1%, cao hơn nhóm chứng (p=0,004), cao hơn nhóm 0,5X (p=0,016), và không có sự khác biệt với nhóm 2X.

BÀN LUẬN

1. Tác dụng tan sỏi mật của dung dịch TTB:

Thực tế lâm sàng là cứ 10 bệnh nhân mổ sỏi mật thì có 5-7 bệnh nhân phải mang Kehr (dẫn lưu đường mật ra ngoài) sau mổ để điều trị sỏi sót. Đa số bệnh nhân được chỉ định bơm rửa bằng NaCl 0,9% trong thời gian 30 ngày trước khi can thiệp lại. Việc bơm rửa đường mật có 2 mục đích: lấy sỏi vụn còn lại trong đường mật, làm sạch đường mật trong thời

gian chờ can thiệp lại. Dung dịch TTB được nghiên cứu nhằm thay thế dung dịch NaCl 0,9% trong việc bơm rửa đường mật với 2 đặc điểm chính: không độc cho cơ thể và có tác dụng tan hay bào mòn sỏi mật.

Được nghiên cứu từ năm 2006 với cùng mô hình nghiên cứu [3], dung dịch TTB cho kết quả ban đầu là tác dụng tan sỏi là 78,4%. Một trong vấn đề còn tồn tại của nghiên cứu là giả thuyết mao dẫn: theo thiết kế nghiên cứu của cùng tác giả năm 2006 sỏi sau khi lấy ra được rửa bằng NaCl 0,9% và được để khô tự nhiên trước khi ngâm vào dung dịch TTB, do vậy có thể ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu do sau khi được làm khô sỏi có khả năng thẩm hút dung dịch TTB tốt hơn, tạo điều kiện cho dung dịch tác dụng mạnh hơn. Để khắc phục sai số này, mô hình nghiên cứu đã có thay đổi: sỏi không được làm khô mà sau khi lấy ra khỏi cơ thể được ngâm ngay vào dung dịch nghiên cứu ở nhiệt độ 37°C, gần bằng môi trường cơ thể. Ở một số mẫu thí nghiệm có pha thêm dịch mật lấy từ cơ thể bệnh nhân theo tỷ lệ 1/10 nhưng cũng không ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu.

Bảng 4 cho thấy mức độ tác dụng của dung dịch TTB chuẩn 1X là 46,1%, tương đương với dung dịch TTB 2X (38,4%) và cao hơn hẳn dung dịch chứng là NaCl 0,9% (3,8%). Với tỷ lệ tác dụng là 46,1% thấp hơn so với kết quả năm 2006 (78,4%) [3], nhưng phù hợp với thiết kế nghiên cứu chặt chẽ hơn và là giới hạn tác dụng của dung dịch. Trong các sỏi nghiên cứu đa số là sỏi đa diện (71,2%) mật độ cứng (85,6%) kích thước lớn 12,1 – 16,7mm và không có sự khác biệt giữa các nhóm sỏi ngâm với các dung dịch nghiên cứu, điều này cũng lý giải cho tỷ lệ tác dụng thấp 46,1% của dung dịch TTB đối với những sỏi quá to.

Theo dõi động học của dung dịch tan sỏi, bảng 3 cho thấy ở giờ thứ 2 sau ngâm dung dịch TTB 1X bắt đầu có tác dụng tan sỏi (30,8%) và tỷ lệ tan sỏi tăng đến 46,1% ở giờ thứ 4 và ổn định đến hết 6h, kết quả tương tự cũng thấy đối với dung dịch TTB 2X. Còn đối với dung dịch NaCl 0,9% thì tác dụng tan sỏi không thay đổi theo thời gian. Kết quả này cho thấy thời gian tác dụng của TTB đối với sỏi tối thiểu sau 4h tác động (với điều kiện sỏi được ngâm toàn bộ vào TTB), do vậy trong thực tế lâm sàng thời gian bơm rửa Kehr là 30'/ngày thì sau 8 ngày dung dịch mới có tác dụng tan sỏi.

2. Công thức hóa học của dung dịch TTB:

Trong hoàn cảnh Việt Nam với bệnh lý sỏi chủ yếu ở đường mật chính trong đó phần lớn là có sỏi trong gan và sỏi sắc tố mật chiếm đa số cho nên hầu hết các thuốc làm tan sỏi không có tác dụng [1,2]. Mặt khác ngay cả ở bệnh nhân đã được phẫu thuật lấy sỏi nhưng tỷ lệ sỏi sót còn rất cao và sỏi vẫn gây ra những biến chứng nguy hiểm tính mạng. Dung dịch TTB được nghiên cứu điều trị sỏi sót sau mổ bằng cách bơm rửa qua Kehr hàng ngày phải thỏa mãn 2 tiêu chuẩn: có tác dụng tan sỏi và không gây độc cho đường tiêu hoá và đường mật.

Trong giai đoạn đầu chúng tôi thử nghiệm các

dung dịch chiết từ cây cỏ tự nhiên theo các bài thuốc dân gian nhưng không thấy có tác dụng. Việc lựa chọn dung dịch hoá học dựa theo công thức của 1 loại thuốc làm tan sỏi của Hungary gồm các thành phần chủ yếu là natri citrate, kali citrate, acid citric và sirop 64% để điều chỉnh dịch vị và giảm kích ứng, dung dịch có vị hơi chua giống như chanh và không gây kích ứng cho đường tiêu hoá. Từ các thành phần trên chúng tôi đã pha chế 6 loại công thức khác nhau (chủ yếu là pH): Ct-1; Ct-2; Ct-3; Ct-4; Ct-5; Ct-6 (xem phần công thức bào chế của dung dịch TTB). Tiến hành thử nghiệm các dung dịch trên in vitro (ngâm với sỏi trong ống nghiệm) nhận thấy: Tác dụng bào mòn sỏi tăng theo chiều pH và áp lực thẩm thấu giảm dần. Tuy nhiên thực tế Ct-2 rất khó pha, Ct-6 cho đáp ứng rất thấp. Do đó tập trung vào các dung dịch: Ct-1, Ct-3, Ct-4 và Ct-5.

Với những kết quả thu được như trình bày ở trên, chúng tôi tập trung vào dung dịch Ct-1 để điều chỉnh thành công thức có khả năng giảm được kích ứng, dùng được trên động vật.

Tiếp theo việc xác định thành phần hóa học của dung dịch TTB, nghiên cứu được tiếp tục với các nồng độ khác nhau để đánh giá mức độ tan sỏi. Dung dịch TTB được pha chế ở nhiều nồng độ khác nhau: 0.5X – 1X – 2X (đến nồng độ 3X là kết tủa). Có sự khác nhau về mức độ tác dụng của 3 dung dịch pha chế: tác dụng tan sỏi nhóm 0,5X (15,4%) – 1X (46,1%) – 2X (38,4%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Như vậy việc tăng nồng độ của dung dịch TTB có thay đổi tác dụng tan sỏi mật: từ 15,4% (0.5X) lên 46,1% (1X), tuy nhiên nếu tăng nồng độ lên 2X thì không thay đổi tác dụng mà lại có xu hướng giảm đi. Do vậy nghiên cứu này cũng chỉ ra tác dụng tối ưu của dung dịch TTB là ở nồng độ chuẩn 1X.

KẾT LUẬN

Dung dịch TTB với các thành phần Natri citrate, Kali citrate, Acid Citric và Sorbitol với pH của dung dịch 5.0-5.5 ở nồng độ chuẩn (1X) có tác dụng tan sỏi tốt nhất (46,1%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Văn Cường (1994), "Thành phần hoá học của sỏi mật". *Sinh hoạt khoa học kỹ thuật bệnh viện Bình Dân 7-1994*: 156 -161.
2. Nguyễn Đình Hối (2000), "Bệnh sỏi mật ở Việt Nam những vấn đề đang đặt ra". *Ngoại khoa* 40, 2: 1 - 4.
3. Mai Thị Hội và cộng sự (2006) "Nghiên cứu dung dịch bào mòn sỏi mật trong ống nghiệm" *Y học Việt nam*, 2-2006: 214-221.
4. Nguyễn Khánh Trạch, Phạm Thị Thu Hồ (2004), "Sỏi mật". *Bài giảng Bệnh học tiêu hoá*. Trường Đại học Y Hà nội: 169 – 184.
5. Đỗ Kim Sơn, Đỗ Ngọc Thanh, Trần Đình Thọ (1998), "Thành phần hóa học của sỏi đường mật chính và một số yếu tố liên quan qua phân tích bằng phương pháp quang phổ hồng ngoại". *Ngoại khoa, tập XXVIII, số 1*: 22-28.